RÉPUBLIQUE FRANÇAISE (11) N° de publication : 2 747 678 (à n'utiliser que pour les A. INSTITUT NATIONAL commandes de reproduction) DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE 21) N°. d'enregistrement national : 96 05002 இட்டி இந்த தமிழ் நடி Int Cis : C 07 D 498/04, A 61 K 31/535 // (C 07 D 498/04, 265:00, 235:00) in Anterior gerichte bister ber bereichte bereichte bereichte bereichte bereichte bestellt be (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION **A1** (22) Date de dépôt : 22.04.96. (71) Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME (30) Priorité : Birthroot and (72) Inventeur(s): EVEN LUC, DEFOSSE GERARD, JEGHAM SAMIR et BOVY PHILIPPE! 24 కోపంల ాగులో ఉంది≾9ంది. ఉంది≎కా చే? 43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 24.10.97 Bulletin 97/43. TO BURNEY STORY (56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule. (60) Références à d'autres documents nationaux (73) Titulaire(s): apparentés : ominu 178 (74) Mandataire: COMPOSES: DERIVES D'IMIDAZOBENZOXAZINE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET: LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE. (57) Composés dérivés d'imidazobenzoxazine de formule d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, y générale compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à K.y., 5 17 . 3.3 12 des acides." leurs procédés de préparation et leurs utilisations en thérapeutique. I (するな) さき 983528 3 450 7 5 2 dans laquelle R, et R, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle ou alkylènecycloalkyle, ou R, et R, ensemble, forment un groupe cycloalkyle, R, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, amino, alkylàmino, dlalkylamino, acylamino, cyano, carboxamide, COOH, aminométhylène, amidino, alkyle, fluoroalkyle, aralkylamino ou un groupe -SO₂NR₂R₃ ou -NR₂SO₂R₃, R, représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, phenoxyalkyle, ou un groupe - (CH₂) m-NR₂SO₂R₃, (CH₂)-SO₂NR₄R₄, ou - (CH₃)-CONR₄R₄, Y représente O, NH, N-alkyle ou S et n est égal à 0, 1 ou 2, sous forme

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés and procedes de préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant, ainsi que des intermédiaires, de synthèse.

23

Les dérivés d'imidazobenzoxazine selon la présente invention, présentent une formule générale I

dans laquelle:

- Rivet Rameidentiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle alkenyle, con le cycloalkyle, cycloalkényle ou alkylènecycloalkyle, sobetal 'a ou R₁ et R₂, ensemble, forment un groupe cycloalkyle. * R, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène un groupe 20 nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, cyano, carboxamide, -COOH, aminométhylène, amidino, alkyle, fluoroalkyle, aralkylamino ou un groupe -SO2NR5R6 ou -NR7SO2R8, dans lesquels R5, R6, R7 et_Rg, représentent_un_atome_d'hydrogène_ou_un_groupe_alkyle, 25 * Rafrepresente un atome d'hydrogene, un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, phénoxyalkyle, ou un groupe $-(CH_2)_m - NR_9 SO_2 R_{10}$, $-(CH_2)_2 - SO_2 NR_{11}R_{12}$ ou $-(CH_2)_{V=1} - CONR_{13}R_{14}$ dans lesquels m, v et z, sont égaux à 2 ou 3, et Rg, R10, R11, R₁₂, R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle ou cycloalkényle,
 - * Y représente O, NH, N-alkyle, S;
 - * n est égal à 0, 1 ou 2.

35

Les composés de l'invention peuvent se présenter sous forme de sels d'addition d'acidé, ces sels étant pharmaceutiquement acceptables ou non. Ces sels font partie de l'invention.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de

- formule (I) selon l'invention, peuvent être des sels d'addition à, soit des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide soit des acides organiques tels l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide
- maléique, l'acide succinique, l'acide méthanesulfonique ou distribute de l'acide fumarique.

 Tracide fumarique.

 Tracide fumarique.

 Tracide fumarique.

 Tracide fumarique.

 Les sels d'acide chlorhydrique et ceux de l'acide fumarique discreption de l'acide fumarique de l'acide chlorhydrique et ceux de l'acide fumarique de sont préférés.

 The lab description de l'acide d'autres sels, on peut citer ceux de l'acide d'autres sels, on peut citer ceux de l'acide de l'acide de l'acide d'autres sels, on peut citer ceux de l'acide de l'acide de l'acide d'autres sels, on peut citer ceux de l'acide de l'acide d'acide d'autres sels, on peut citer ceux de l'acide de l'acide d'acide d'autres sels, on peut citer ceux de l'acide d'acide d'acide

Les composés de formule I peuvent comprendre au moins un atome de carbone asymétrique. Ils peuvent donc se présenter sous forme d'énantiomères. Ces énantiomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, de même que les sels d'addition à des acides, tels ceux mentionnées ci-dessus, de ces énantiomères, font partie de l'invention.

Les composés préférés selon l'invention sont ceux comprenant 25 des radicaux ayant les significations suivantes : 500

- * R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de l à 4 atomes de carbone, plus préférentiellement un groupe méthyle,
- 30 * R_3 représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe amino,
- * R₄ représente un groupe alkyle comprenant de 2 à 6 atomes de carbone, préférentiellement un groupe n-butyle, un groupe benzyle ou un groupe (CH₂)_m-NR₉SO₂R₁₀ ou (CH₂)_z-SO₂NR₁₁R₁₂, où, respectivement, R₉ est un atome d'hydrogène, R₁₀ est un

groupe méthyle, R₁₁ et R₁₂ représentent chacun un atome,
d'hydrogène, m et z ont les significations, indiquées ci-

* Y représente 0 ou NH,

5 * n est égal $\hat{\mathbf{a}}_{i,1}$.

pans le cadre de la présente invention, et sauf indication pans le cadre de la présente invention, et sauf indication présente invention, et sauf indication contraire, les termes ci-après ont les significations suivantes:

- * le terme alkyle représente un groupe aliphatique saturé,
 linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone.

 * le terme alkényle désigne un groupe aliphatique mono ou
 * le terme alkényle désigne un groupe aliphatique mono ou
 poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 8
 * spide 1 en xued necle dueg no , sies sentes et et la 8
 * spide 1 en xued necle dueg no , sies sentes et en l'invention
 comprend généralement 1 ou 2 insaturations éthyléniques.
- * les termes alkoxy, alkylène, alkoxycarbonyle et

 THE ANTION DE PROMISSIONE THOUSE, I DIMINIO DE TEROGRADO CHA

 alcoxyalkyle désignent, respectivement, des groupes alkoxy,

 THE POST OF THOUSE OF THOUSE OF THOUSE OF THOUSE,

 alkylène, alkoxycarbonyle et alcoxyalkyle linéaire ou

 ALCOXYALKYLE DE TENDE DE TEND
- comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence de 3 à 6 comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence de 3 à 6 comprend 25 atomes de carbone. Un cycle cycloalkényle selon l'invention comprend 1 ou 2 insaturations éthyléniques.
 - * Le terme alkylènecycloalkyle désigne un groupe alkylène substitué sur son atome de carbone terminal par un groupe cycloalkyle tel que défini ci-dessus.
 - 30 * le terme fluoroalkyle désigne un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, substitué par au moins un atome de fluor, étant entendu que tous les atomes d'hydrogène peuvent être remplacés par des atomes de fluor.
 † le terme aralkyle désigne un groupe aralkyle dont la partie
 - 35 aromatique comprend de 6 à 14 atomes de carbone, tels les

groupes phényle et naphtyle.

- * le terme acylamino désigne un groupe -NH-CO- R_{15} , où R_{15} est un groupe alkyle, aryle ou aralkyle.
- 5 Les composés dérives d'imidazobenzoxazine de formule I pour lesquels Raféréprésenté un groupe benzyle ou n-alkyle, peuvent être préparés par un procédé sélon lequel on fait réagir un composé de formule II

and the state of t

dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations indiquées

15 dans la formule I,

avec un composé de formule III ou un sel alcalin d'un tel

composé de formule III

onogen to be an extension HY:(CH;)nover yN-R₄; well know the property of

dans laquelle Y et n ont les significations indiquées dans la formule I et R4 représente un groupe benzyle ou h-alkyle.

La réaction entre les composés de formule li et l'Il peut être conduite dans un solvant polaire tel que le

25 N, N-dimethylformamide où le tetrahydrofurane, generalement à la température de reflux dudit solvant.

Les composés de formule I pour lesquels R4 est un groupe benzyle peuvent être utilisés pour préparer les composés selon l'invention de formule Ia

$$R_3 \xrightarrow{N} Y - (CH_2) n \xrightarrow{NH} Ia$$

$$R_2$$

$$R_1$$

35

and the state of the second section in the second section is the second section of the second section in the second section is a second section of the second section in the second section is a second section of the second section in the second section is a second section of the second section in the second section is a second section of the second section is a section of the second section is a second section of the section

ending the second

The world of Anagmon

où R_1 , R_2 , R_3 , Y, et n ont les significations indiquées dans la formule I.

Ces composés de formule I sont obtenus par débenzylation

5 desdits composés de formule I pour lesquels, R4 est un groupe

benzyle, par exemple par hydrogénation catalytique en

présence de palladium sur noir de charbon.

Les composés de formule la peuvent à leur tour être utilisés pour préparer les autres composés de formule I selon l'invention. A cet effet, selon un procédé général convenant à la préparation des composés de formule I où R₄ est différent de l'hydrogène, on peut faire réagir un composé de formule Ia avec un halogénure de formule X₁R₁₆, où R₁₆ a toutes les significations de R₄ mentionnées ci-dessus, à l'exception de l'hydrogène et X₁ est un atome d'halogène, de

Plus spécifiquement, on peut faire réagir un composé de

20 formule la avec un halogénure d'alkyle, d'alkényle, de

cycloalkyle ou de cycloalkényle pour préparer les composés de

formule l correspondant. Cette réaction peut être réalisée en

présence d'une base minérale, telle que le carbonate de

potassium, ou d'une base organique telle que la

préférence le brome.

25 triéthylamine. Alternativement, on peut préparer les composés de formule I où R₄ est un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle ou cycloalkényle, en faisant réagir un composé de formule Ia dans les conditions de la réaction de Michaël, bien connue de l'homme du métier, et notamment décrite par 30 Bergmann et al., Organic Reactions, 1959, Vol.10, pp. 179 et suivantes.

Selon un autre mode particulier de réalisation de l'invention, on peut préparer les composés de formule I en traitant un composé de formule Ia soit par un aldéhyde RaCHO,

où Ra représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alkénýle, alkylenecýcloalkyle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, phénoxyalkyle, ou un groupe - (CH₂)_m -NR₉SO₂R₁₀ ou - (CH₂)_z,-SO₂NR₁₁R₁₂, dans lesquels m' et z', identiques ou 5 différents, sont égaux à 1 ou 2, et R₉, R₁₀, R₁₁, et R₁₂, identiques ou différents, sont tels que définis pour la formule I, soit par une cétone RbCORb', où Rb et Rb', ensemble avec le groupe CO, forment un groupe oxo-cycloalkyle ou oxocycloalkényle. Cette réaction peut être mise en oeuvre dans les conditions, bien connues de l'homme du métier, de la réaction d'amination réductrice (¿Jerry March, Advanced Organic Chemistry, éd. John Wiley & Sons, 3rd éd., pp790). On peut realiser cette reaction dans un solvant telague l'acide formique ou en présence d'un agent réducteur tel que 15 1 le borohydrure de sodium ou le dyanoborohydrure de sodium. formule IV or an decipe - amanaber incarine d. formule V pa

Enfîn, les composés de formule I où R4 est un groupe de la réaction de Michael mentionnées dans la formule I, peuvent être préparés dans les conditions de la réaction de Michael mentionnée ci-dessus, en faisant réagir un composé de formule I avec un dérivé de vinyisulfonamide de formule CH2=CH-SO2NR11R12, où R11 et R12

Collegend for the captive of observe

25 En vue de la préparation des composés de formule I pour lesquels y représente NH ou N-alkyle, on peut réaliser la réaction ci-dessus entre un composé de formule III où Y représente NH ou N-alkyle et un composé de formule III où Y représente NH ou N-alkyle et un composé de formulé II tel que défini ci-dessus, dans un solvant protique, de préférence présentant un point d'ébullition élévé, tel que l'alcool isoamylique.

ont les significations données dans la formule I.

Les composés de formule II, peuvent être obtenus selon le procéde décrit dans le schéma réactionnel 1 suivant

35

$$\begin{array}{c|c}
R_3 & & & \\
\hline
N & & & \\
R_1 & & & & \\
N & & & \\
N & & & \\
R_2 & & & & \\
N & & & \\
R_1 & & & & \\
N & & & \\
R_1 & & & & \\
N & & & & \\
N & & & & \\
R_1 & & & & \\
N & & & \\
N & & & &$$

Les gignifications de R₁, R₂ et R₃, de chacun des composés IV, Ly et VI, bsont celles définies pour la formule I bb. 23.

- 15. Selon ce procédé, on réduit un dérivé 5-nitrobenzoxazine de formule IV en un dérivé 5-aminobenzoxazine de formule V par hydrogénation catalytique en présence (i) d'un métal tel que le palladium ou le nickel de Raney et (ii) soit de sulfure de sodium et d'hydrogénocarbonate aqueux, soit de chlorure
- 20. stanneux dans l'acide chlorhydrique.

 Les dérivés o-phenylènediamine de formule V sont ensuite

 cyclisés en imidazolone de formule VI. La cyclisation peut

 être réalisée au moyen de phospène ou de l'un de ses dérivés.

 On entend ici par dérivé du phospène des composés comme le
- 25 chloroparanitrophenoxyformate, le diphosgène, le triphosgène ou des composés de formule A₁-CO-A₂, autre que le phosgène, où A₁ et A₂, identiques ou différents, représentent un groupe partant, tels qu'un atome d'halogène, un groupe amino ou imidazolyle. Parmi ces derniers composés, on peut plus
- particulièrement cité le diimidazole carbonyle ou l'urée. On peut réaliser la réaction de cyclisation dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide ou le dichlorométhane.

 La réaction de cyclisation peut être réalisée à une température comprise entre l'ambiante (généralement une 35 température comprise entre 0 et 30°C) et la température de

reflux du réactif ou du solvant le plus volatil.

Les imidazobenzoxazines de formule VI peuvent être alors activées en 2-chloro imidazobenzoxazine de formule II au moyen d'un agent chlorant tel que le chlorure de phosphoryle, le pentachlorure de phosphore ou le phosgène ou l'un de ses dérivés, tels ceux mentionnés ci-dessus. Cette activation peut être réalisée dans un solvant polaire ou en absence de solvant. La température réactionnelle est avantageusement comprise entre 0°C et la température de reflux du réactif ou du solvant le plus volatil.

Les composés de formule III peuvent être préparés selon des procédés bien connus de l'hômme du métier. Plus composés ente un atomé d'oxygène, péuvent etre préparés selon le procédé décrito par L.M. Gastér étroll., J. Med. Chem., 1993; 36, 412144123. Les composés de formule III où Yareprésente NH ou N-alkylé, peuvent être préparés par amination réductrice 20 d'une pipéridinone où par réduction des amides correspondantes, notamment au moyen de un agent réducteur comme l'Alhyloù BH3, généralement dans un solvant étheré tel le tétrahydrofurane où l'éther diéthylique

25 Les 5-nitrobenzoxazines de formule IV peuvent être préparées selon trois voies de synthèse.

to \$100 to a transfer to the property of the p

Fill Letter making This

La prémière de ces voies de synthèse est représentée dans le schéma réactionnel 2 ci-après

 $\label{eq:control_state} \mathcal{O}(t) = \{0, \dots, 1, \dots$

The transfer of the second second

HO NHBOC

NHBOC

NHBOC

NHBOC

$$R_3$$
 R_3
 R_3

Selon le procédé de cerschémairéactionnel, son active un aminoalcool de formule XIII, dans les conditions décrites par 27:015 3:Mitsunobu (Synthesis, 1981; app. 1-28); avec, dua 27bromo phénol a moundu: 2-iodo-phénolades formule VIII. L'éther IXmobtenu est Acyclisé enale composé de formule X & selon les conditions 6.5 6M décrites par A.S. Guraha, R. A. Bennels of S.L. Buchwald Angew. *:ChemapInt #OEdanEnglas1995 ka 34 kg 1348 g 1350 and protège alors le groupe aminomdus composés de formule X partacétylation pours -- former un composébde formule XI en Ce dernier esta alors traité war aparuun mélange HNO3/H2SO4 rapuis ala fonction acétamide est hydrolysée enuprésence d'un base telle que la soude, de préférence de la soude 3 N , pour former la 5-1025 mitrobenzoxazine de formule IV. santas avenado quint à real de Les significations de $R_{1,c}$, $R_{2,c}$ et R_{3} des composés de formule VIII, IX, X , XI et XIII sont celles indiquées pour les composés de formule I. Dans les composés de formule VIII et IX, X2 représente un atome de brome ou d'iode, et Boc. représente un groupement protecteur, plus particulièrement le 30 groupe butyloxycarbonyle.

La deuxième voie de synthèse convient surtout pour les composés de formule IV dans lesquels R_3 est en position 7. Cette voie de synthèse est représentée dans le schéma

35

réactionnel 3 suivant

Selon cette voie de synthèse, on fait réagir le 2-chloro-3nitrophénol de formule XII avec un aminoalcool de formule 15 XIII tel que défini ci-dessus, dans les conditions décrites par Mitsunobu (conf. références ci-dessus), pour former un éther@de/formule/XIV?@Celui=cloest@trait@spar un acide pour en éliminer le groupement protecteur, puis neutralisé par une base telle que le carbonate de potassium dans le carbo de **2**0 N, N-dimethylformamide, pour obtenir la 5-nitrobenzoxazine XV. Le traitement de celle-ci par des composés éléctrophiles adéquats, tels que SO₂Cl, Cl₂, Br₂, HNO₃ ou le Nbromosuccinimide, dans des conditions connuès de l'homme du 25 metier (Jerry March, Advanced Organic Chemistry Sed. John Wiley & Sons, 3rd ed., pp 522 et 531), conduit aux benzoxazines substituées par R3 en position 7. Les significations de R₁ et R₂ des composés de formule XII, XIII, XIV et XV, sont telles que définies dans la formule I. Cette voie de synthèse convient plus particulièrement pour préparer les composés de formule IV où l'un au moins de R1 et R2 est un atome d'hydrogène.

La troisième voie de synthèse convient plus particulièrement 35 pour préparer les composés de formule IV où R_1 et R_2 sont

simultanément des groupes alkyle ou, ensemble, forment un groupe cycloalkyle et R₃ est un groupe électroattracteur en position 7 tel que NO₂, CN ou CF₃.

Selon cette voie de synthèse, on prépare les composés de formule IV en traitant un composé de formule XVI

où R_3 est un groupe électroattracteur tel que défini cidessus, avec un aminoalcool de formule XVII

10

où R₁ et R₂ sont simultanément des groupes alkyle ou, ...

20 être réalisée dansales conditions décrites paraJungens H.R., El Burtons AcLI, a Eichenbaum A., Clappe L.B., J. Am. J. Chem. (Soc., 1960, 1710 § 1713 de creation de la literation de la language de la

Les procédés décrits dans les schémas réactionnels 2 et 3, 25 sont particulièrement adaptées à l'utilisation d'aminoalcools

énantiomériquement purs obtenus à partir d'acides aminés.

Les composés de formule I selon l'invention pour lesquels Y représente NH et n'est égal à 1 ou 2 (ci-après dénommés composés Ib) peuvent avantageusement être préparés selon le schéma réactionnel 4 suivant

$$R_{3} = NH_{2}$$

$$NH_{2}$$

$$NH_{2}$$

$$NH_{2}$$

$$NH_{2}$$

$$R_{1}$$

$$NH_{2}$$

$$R_{2}$$

$$R_{1}$$

$$NH_{2}$$

$$R_{1}$$

$$NH_{3}$$

$$NH_{4}$$

$$NH_{4$$

Selon le procédé décrit dans le schéma réactionnel 4/2 on fait réagir un composé de formule V tel que défini plus haut, avec du bromure de cyanogène. Cette réaction peut être réalisée 20 dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température généralement comprise entre -20°C/et 40°C. On prépare ainsi un composé de formule XVIII que l'on acyle par exemple au moyen de dérivés activés de l'acide isonipécotique, de 25 formule XIX: Parmi ces dérivés, on peut citer les chlorure d'acide, anhydride et acylimidazolende, llacide, una thus isonipécotique. On prépare ainsi des dérivés carboxamides de formule XX, où n lest égal, à 0 ou 1, que d'on fait réagir avec un agent donneur d'hydrure tel que LiAlH4 ou BH3 pour obtenir les composés de formule Ib, où n' est égal à 1 ou 2. 30 Cette réaction peut être réalisée dans un solvant éthéré comme le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique. Les significations de R_1 , R_2 , R_3 et R_4 des composés de formule V, XVIII, XIX, XX et Ib, sont telles que définies dans la formule I. 35

Selon un autre aspect, l'invention concerne à titre de produits nouveaux, les compôsés de formule II décrits cidessus, pour lesquels R_1 , R_2 et R_3 ont les significations indiquées pour la formule I, à l'exclusion des composés de formule II où l'un au moins de R_1 et R_2 est un atome d'hydrogène.

Selon encore un autre aspect, l'invention concerne également 10 à titre de produits nouveaux, les composés de formule VI décrits ci-dessus, pour lesquels R₁, R₂ et R₃ ont les significations indiquées pour la formule I, à l'exclusion des composés de formule VI où l'un au moins de R1 et R2 est un atome d'hydrogène.

15

Selon encore un autre aspect, l'invention concerne également les dérivés N-oxyde des composés de formule I.

Los Ces dérivés Néoxyde présentent la formule XXI suivante

20 where each substitutible and the $\frac{1}{R_3}$ and $\frac{1}{R_2}$ and $\frac{1}{R_2}$ and $\frac{1}{R_2}$ and $\frac{1}{R_3}$ and $\frac{1}{R_3$

25 Fdans Paquelle R₁, R₂, R₃, R₄, Yietin, ontiles significations indiquées dans la formule I. 1995 The Proposition of t

Les composés de formule XXI peuvent être préparés par traitement des composés de composés de formule I par un agent oxydant tel que le peroxyde d'hydrogène. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant comme l'éthanol, à une température généralement comprise entre -20°C et 50°C.

Les composés de formule XXI sont considérés par la la la la des des demanderesse comme des métabolites des composés de formule I.

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer la présente invention.

The second of the second second second second second

Charles of the contract of the second

Exemple 1 : Oxalate de 2-{(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy}-45 méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine

1.1. (2-Hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate de 1,1-

I to the table against the second

Programme President

- On refroidit par un bain de glace une suspension de 7,5 g

 (0,1 mole) de 2-aminopropan-1-ol dans 100 ml d'une solution
 de soude 1 N et 100 ml de dichlorométhane et on ajoute petit
 à petit 22,8 g (0,105 mole) de dicarbonate de bis (1,1diméthyléthyle) en solution dans 20 ml de dichlorométhane. On
 15 laisse la température du milieu réactionnel revenir à la
 température ambiante et on agite le mélange pendant une nuit.
 - Après décantation, on récupère la phase organique et on la lave deux fois avec de la eau. On sèche et on évapore le solvant à secte de produit que l'on cristallise par l'on cris

Common transfer in the Common for the Common State of the Common S

- 20 On obtient 15 g de produit que l'on cristallise par montre trituration dans l'hexane.
 - 1.2. 1-(2-Chloro-3-nitrophénoxy) propan-2-amine
- Dans un ballon tricol de 500 ml contenant 140 ml de benzène, on place 7,2 g (0,0414 mole) de (2-hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate de 1,1 diméthyléthyle et 10,8 g (0,0414 mole) de triphénylphosphine. On refroidit le mélange au bain de glace et on ajoute goutte à goutte 6,5 ml (0,0414 mole) de
- diéthylazodicarboxylate. On laisse sous agitation pendant 15 min, on ajoute 4,8 g (0,027 mole) de 2-chloro-3-nitrophénol, on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on laisse sous agitation pendant une nuit. On filtre ensuite le précipité obtenu et on évapore le filtrat. On reprend le résidu par 100 ml d'une solution

d'acide chlorhydrique 3 N puis on chauffe à 80°C au bain d'huile pendant 2 heures. On sépare les phases, con récupère la phase aqueuse, on ajuste à pH alcalin avec une solution de soude concentrée et on extrait trois fois avec de l'éther. On

5 lave avec de l'eau et on sèche de l'on utilise tel quel dans l'étape suivante de l'eau et on sèche de l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.3. 3-Méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H 1,4-benzoxazine

- 10 On chauffe à 100°C sous agitation pendant une nuit 6 g (0,026 mole) de 1 + (2-chloro-3-nitrophénoxy) propan-2-amine, 3,6 g (0,026 mole) de carbonate de potassium et (20 ml, de N,N-diméthylformamide: On verse de diéther, On récupère la phase organique, on la laye à l'eau, on la sèche et on évapore le solvant à secons pour la forme d'un résidue cristallisé que l'on utilise tel quel dans l'étape, suivante.
 - - 1.4. 3-Methyl-3, 4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazine-5-amine

On place dans une fiole de Parr 4 g (0,0205 mole) de 3-25 méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine en solution dans 100 ml d'éthanol. On réalise une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon à 5 %, à la température ambiante, sous une pression de 30 psi (200.000 pa). On filtre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol,

On obtient 3,3 g de produit que l'on utilise telequel dans l'étape suivante.

1.5. 4-Methyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazin-35 2 (1H)-one

On chauffe à 180-165°C au bain d'huile pendant 1,5 heure 3,3 g (0,01 mole) de 3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5amine en présence de 1,7 g (0,028 mole) d'urée. On obtient un solide que l'on reprend par un mélange eau: éther (50:50). On sépare les phases, on récupère la phase organique, on la lave, on la sèche et on évapore le solvant à sec. . 132 On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne :. . de gel de silice en éluant avec de l'éther éthylique. On obtient 2 g de produit. Delle de le le le le le le The second of the second se

Point de fusion = 137°C.

1.6. 2-Chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo.[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

with the contract of the same of the state of the same of the same

Charles the root of the real and the contract of the

- 15 On chauffe à la température de reflux pendant deux heures, 1,9 g (0,001 mole) de 4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazin-2(1H)-one dans 35 ml de chlorure de phosphoryle ... On évapore le solvant à seclet on reprend le résidu successivement par de l'eau glacée puis par une
- solution d'ammoniaque concentrée. Ensuite, on extrait deux foiscavec de l'éther, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle:hexane (40:60).
 - 25 On obtient 1,5 g de produit sous forme d'une huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
 - 1.7. Oxalate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4methyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

A une suspension de 0,2 g (0,005 mole) d'hydrure de sodium à 50 % dans 3 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 65°C, une solution de 0,8 g (0,0046 mole) de 1-nbutyl-4-piperidine méthanol dans 3 ml de diméthylformamide. 35 On agite le mélange pendant 30 min, puis on le refroidit et

on ajoute 1 g (0,0047 mole) de 2-chloro-5,6-dihydro-4Himidazo [4,5,1-ij]. On agite le mélange pendant 1 heure à
60°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau
glacée. On extrait trois fois avec de l'éther éthylique, on
5 réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les
sèche et on évapore le solvant. On purifie ensuite le résidu
obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5
de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.
On obtient 0,6 g de produit.

10 En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans du méthanol, on obtient l'oxalate.

Point de fusion : 160°C:

Exemple 2: Chlorhydrate de (S)-2-[(1-butylpipéridin-4-15 yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxàzine

ON FIRST TOO HELD TO THE METERS OF METERS IN LONG THE TRUE.

On obtient ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir du (S)-2-aminopropan-l-ol. Composé de la méthode décrite dans l'exemple

2.2. Chlorhydrate de (S)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine
A une suspension de 0,6 g (0,0015 mole) d'hydrure de sodium à 60 % dans 8 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 70°C, une solution de 2,4 g (0,014 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 8 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure, puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute 2,92 g (0,014 mole) du composé obtenu à l'étape 2.1, dissous dans 8 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure à 50°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases

- organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie ensuite le résidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de methanol et d'ammoniaque.
 - 5 On obtient 1,6 g de produit. En ajoutant à la base 50 ml d'isopropanol HCl 0,1 N; on obtient le chlorhydrate. Point de fusion : 182°C.
 - [α] \rightleftharpoons + 4,10 $\stackrel{\circ}{=}$ (c =0,01; methanol).
- TERRORES IN TO ITALIAN CONTRACTOR OF THE GROWN SERVICE Exemple 3 : Chlorhydrate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4vl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine The root and their petrone of main in tracket a percenting

10

. . .

- 15 3.4 (R)-2-Chloro-4-methyl-4,5-dihydroimidaze *[1,5,4-de] The state of the s [1,4]benzoxazine the productions after a unit of PART they be an inducated your
- in in a composé selon la méthode décrite dans le exemple 1, a partir du (R)-2-aminopropan-1-010 and reception and a committee of the solution of the committee of the c
- 3.2. Chlorhydrate de (R)-2-[(1-butylpiperidin=4-y1)methoxy]-4-methyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] (1,4)benzoxazine o the scenario and the management and anisado artegar so
 - A une suspension de 0,6 g (0,014 mole) d'hydrure de sodium en dispersion à 60 % dans 12 ml de N,N-diméthylformamide; on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 2,4 g (0,014 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 12 ml de N, Ndimethylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure, puis on le refroidit au bain de glace et on ajoute 2,7 g (0,013
 - mole) de (R)-2-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine. On agite le mélange pendant 2 heures à température ambiante, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait trois fois avec de l'ether éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à
 - 35 l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie

ensuite le résidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. On obtient 1,51 g de produit, en le par En ajoutant à 100 mg de base 31 ml d'isopropanol Hcl 0,1 N, on obtient le chlorhydrate. En ajoutant à 100 mg de base 31 ml d'isopropanol Hcl 0,1 N, on obtient le chlorhydrate. En ajoutant à 100 mg de base 31 ml d'isopropanol Hcl 0,1 N, on obtient le chlorhydrate.

yl)méthoxy-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine:

- h nibitéqua[quati- niette (quati- niete (qu

Exemple 4 : Oxalate de (R)-4-méthyl-2-(pipéridin-4-

mole) de (R)-4-méthyl-2-[1-((phénylméthylk)pipéridin-4-yl)méthoxy]-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine,

- 15 1,6 g de palladium sur charbon à 5 % et 100 ml(sd'acide a acétique glacial. On hydrogène à 45°C pendant 4 heures, sous une pression de 50 psi (344.000Pa), puis on filtre le câtalyseur, con le laveravec de l'acide acétique et on évapore le solvant. On reprendale résidu par de l'eau, on alcalinise
- 20 à pH 8 avec de la soude à 30 % et on extrait avec du dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche, puis on évapore le solvant. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 85/15/1,5 de dichlorométhane, de
- 25 méthanol et d'ammoniaque.

 On obtient 3 g de produit. En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique, on obtient l'oxalate.

 Point de fusion: 155-157°C

 [α] = -6,6° (c =0,998, DMSO)

Exemple 5 Oxalate de (R)-N-[2-[4-[[(4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazin-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]méthane sulfonamide

35 A une solution de 0,58 g (0,002 mole) du produit obtenu à

The state of the s

A STATE OF THE STATE OF

l'exemple 4 et 0,8 ml de N,N-diisopropyléthylamine dans 8 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,45 g (0,0022 mole) de N-(bromo éthyl)méthanesulfonamide dans 2 ml d'acétonitrile. On agite le milieu réactionnel au reflux pendant 3 h 30 min, puis on 5 le refroidit et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniague.

On obtient 0,4 g de produit.

10 Point de fusion : $169-171^{\circ}C$ [α] = -5,7° (c =0,006, DMSO).

Exemple 6: (R)-4-[[(4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]
[1,4]benzoxazine-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-éthane
15 sulfonamide

 $r\in C(C(x))$. In this case the proper property of the constant C(x) is the C(x)

A une solution de 0,28 g (0,00097 mole) du produit obtenu à l'exemple 4 dans 3 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 0,112 g (0,00102 mole) de vinylsulfonamide dans 2 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 18 heures, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

25 On obtient 0,255 g de produit que l'on recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion : 188-190°C

Point de fusion : $188-190^{\circ}$ C [α] = -4,5° (c =0,006, DMSO).

- 30 Exemple 7 (SL65.0164-46) n° 8

 Oxalate de (S)-2-[(1-butylpiperidin-4-yl)méthoxy]-8-chloro-4méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de-] [1,4]benzoxazine
- 7.1. (S)-7-Chloro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-35 benzoxazine

On dissout 5,82 g (0,030 mole) de (S)-3-méthyl-5-nitro-3,4dihydro-2H-1, 4-benzoxazine dans 135 ml d'acide acétique, à 45°C. On ajoute rapidement 5,16 g (0,038 mole) de N-chlorosuccinimide, on agite le milieu réactionnel pendant 4 heures 5 à 50°C puis on le verse dans de l'eau et on extrait 3 fois avec de l'éther diethylique. On reunit les phases organiques, on les lave à l'eau puis avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, on les sèche et on évapore le solvant à sec. On obtient 6,7 g de produit. Fair 177 Length of the Country of th

1244 - NOTE - 4 55 - 127 - 4 - 51

10 Point de fusion : 95°C.

7.2. (5)-8-Chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4de][1,4]benzoxazin-2-(1H)-one On introduit dans une fiole de Parr, une suspension de 8,9 g 15 (0,039 mole) de (S)-7-chloro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine dans 250 ml d'éthanol et une quantité catalytique de nickel de Raney. On hydrogene pendant 2 heures a temperature ambiante sous une pression de 10 psi (70.000 anab abiminative pression de 10 psi (70.000 psi abiminative Au résidu ainsi obtenu, on ajoute 3,4 g (0,056 mole) d'urée et on chauffe au bain d'huile à 170-180°C pendant 1 heure. On reprend ensuite le solide dans un mélange d'eau et d'éther diethylique, on filtre le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide sur pentoxyde de phosphore. On obtient 6,3 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (7:3).

On obient 5,2 g de produit. 30

7.3. (S)-2,8-Dichloro-4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4de][1,4]benzoxazine

On verse 100 ml de chlorure de phosphoryle sur 5,2 g (0,023 mole) de (S)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo(1,5,4de][1,4]benzoxazin-2-(1H)-one. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures puis on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée puis par une solution d'amoniaque-concentrée. On extrait ensuite ayec de 1'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le solvant à sec. On obtient 4,5 g de résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice ayec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (97:3).

-7.4. Oxalate de (S):-2-[(1-butylpiperidin-4gyl)méthoxy]-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[[],5,4-de-]_relice (1,4]benzoxazine (C)(): molaul ab date?

- A une suspension de 0,2 g (0,005 mol) d'hydrure de sodium, en dispersion, à 60 % dans 2 ml de N,N-diméthyl formamide, non ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 0,8 g (0,00472 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 2 ml de N,N-diméthyl formamide. On agite le mékange pendant 1 h 30 min, 20 puis on le refroidit à 50°C et on ajoute 1 g (0,00411 mole) de (S)-2,8-dichloros 4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de-l[1,4]benzoxazine. On agite le mélange pendant 3 heures à
 - glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on 25 réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les
 - sèche et on évapore le solvant. On obtient 1,15 g de résidu que l'on purifie ensuite sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.
 - 30 En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans de l'éthanol, on obtient l'oxalate.
 Point de fusion : 157°C
 [α] = + 4,9° (c = 0,01, méthanol).
 - 35 Exemple 8: Oxalate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-

8-nitro-4-methyl-4,5-dihydroimidazo {1,5,4-de} or contract the second contract of the contrac 8.1: (R)-5,7-Dinitro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine The control of the co 5 On dissout 7,7 g (0,04 mole) de (R)-3-methyl-5-nitro-3,4dihydro - 2H-1;4-benzoxazine obtenu dans l'exemple 3 dans 176 ml d'acide acétique, à 60°C. On additionne goutte à goutte 2,8 ml (0,044 mole) d'acide nitrique fumant, on agite le 10 milieu réactionnel pendant 45 min à 60°C puis on ajoute 176 ml d'eau. On refroidit à 0°C et on essore le précipité formé, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide. On obtient 8,13 g de produit. Point de fusion : 170°C. of the stradic of the surprise of a day of the following the solution of the solutions of th 8:2: (R) -3-Methyl -7-nitro-3, 4 dihydro-2H-1, 4-benzoxazine-5-Tigger yet in a gradice a 60%. It is about on de O. granger Colonia ~ ^Onochauffe? a 50%c, 17, 63 g (0, 032 mole) (de (R)-57 7÷Dinitro-3methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine et on additionne goutte 20 (a goutte) une solution de 30,52 g (0,391 mole) de sulfure de sodium et 10,70 g de sodium hydrogénocarbonate dissous dans 846 mi d'eau: Mar aportion el estre do la crese conce til Ce mélange réactionnel est lentement porte à la température du reflux, puis après 30 min d'agitation, on verse de l'eau. 25 On laisse refroiding et on extrait trois fois avec de l'éther éthylique, les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau, on les sèché puis on évapore le solvant à sec

30 8.3. (R)-4-Methyl-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazin-2(1H)-one.

A 5,98 g (0,029 mole) de (R)-3-Methyl -7-nitro-3,4 dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-amine, on ajoute 3,43 g (0,057 mole) 35 d'urée et on chauffe le mélange pendant 2 heures à 175°C. On reprend par de l'eau bouillante et on filtre le précipité, on essore avec de l'eau. Le filtrat est extrait avec du dichlorométhane, on lave avec de l'eau, on sèche et on évapore sousavide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (98:2).

On obtient 3,86 g de produit.

8.4. (R)-4-Méthyl-2-chloro-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-10 de] [1,4] benzoxazine.

-On chauffe autaitempérature de reflux pendant trois heures, 3,86 go (0,021 mole) dec (R) = 4-Méthyl = 8-nitro = 4,6 = 100 mole) dec (R) = 4-Méthyl = 8-nitro = 4,6 = 100 mole) dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazin = 2 (1H) = one (en présence de 76 ml de chlorure de phosphoryle. On évapore le

- 15 solvant à sechet (on reprendale résidus par de la glace On : alcalinise ale milieu réactionnel avec de l'ammoniaque aqueux,
- résiduspar chromatographie sur colonne de gelede cailice en
 - 20 v.éluant par jun mélange dichlorométhane: méthanol ((99:1)).
 - 6. "Ongobtient 3,6 g de produit, pass of the section of passing and the sections.
 - -- 18.5. Oxalate de (R) -2=[(1+butylpipéridin-4-yl)]méthoxy]-8-- nitro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazon[1,5,4-de]; [1,4]]benzoxazine
 25
 - A une suspension de 0,74 g (0,018 mole) d'hydrure de sodium en dispersion à 60 % dans 11 ml de N,N-diméthyl-formamide, on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 3,02 g (0,018 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 11 ml de N,N-
 - diméthylformamide. On agite le mélange pendant 45 min, puis on le refroidit à 15°C et on ajoute 3,440g (0,014 mole) de (R)-4-Méthyl-2-chloro-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On agite le mélange pendant 1 h 30 min à 35°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau
 - 35 glacée. On extrait trois fois avec de l'éther éthylique, on

réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche: et on évapore le solvant On purifie ensuite le résidu obtenu súr colonne de gel de silice avecaun mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanole et d'ammoniaque on obtient En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans de l'éthanol, on obtient l'oxalate. A marche mistignes Point de fusion : 146-148°C $(\alpha) = (\alpha) = (-1)^{28} + (0)^{28$ COLUMN TO SERVICE STATE OF THE SERVICES 10 Exemple 9 : Oxalate (de: (R) -8-amino-2 [(1-butylpipéridin-4yl)méthőxý]-4-méthyl-4,5-dihýdroimidazor[1,5,4-de] [4], 4] benzoxázine approses (b.c.) - paskie to sto - miosby die င်း မက္ကာရာလေးကို ရေးသည်။ မြိမ့်သွားလက်လူသည့် ကို ကိုသည်။ သည်း မြို့သည်။ ချိန်း မြို့သည်လောများများ ကို 150 Omointroduit dans une fiole de Parry 1,940 ga (0,005 mole) du composé obtenu dans d'exemple 8, dissous dans 250 ml 🗥 dwethanolset une quantité catalytique dooxyde desplatine puis on shydrogene jusqu'à ce que la solution staune se décolore ce qui correspond à une absorbtion d'hydrogène de 25 psi-20 (172.0000 Page On filtremensuite le roatally seur, con ale lave avec de l'éthanol, on récupére le filtrat et on évapore le solvant à sec. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange . 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. 25 On obtient 1,73 g de produit. En ajoutant à la base de l'acide oxalique dans de l'éthanol, so convobtient l'oxalate. Point de fusion: 124-126°C. The East of the second of the $[\alpha] = -6,3^{\circ}: (c = 0,01, \text{méthanol})$ 30 Continues of the stage of the open continues and the con-Exemple 10 : Oxalate de (R)-N-[2-[(1-butylpipéridin-4yl) methoxy] -4-methyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-8-yl]méthanosulfonamide

35 A un mélange de 0,75 g (0,0021 mole) du produit obtenu à

l'exemple 9,08,8 ml de pyridine et une pointe de spatule de 4-diméthylaminopipéridine dans 2 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 0,22 ml (0,003 mole) de chlorure de mésyle dans 2 ml de dichlorométhane. On agite le milieu

- 5 réactionnel à température ambiante pendant 18 heures, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec du toluène et on évapore le solvant. On reprend le résidu avec de l'eau et du sodium hydrogénocarbonate 1 M, on extrait avec du dichlorométhane. On réunit les phases
- organiques; on lave avec de l'eau, on sèche et on évapore sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

 On obtient 0,25 g de produit.
- 15 Point de fusion 156-158°C. $\alpha = -4.2^{\circ}$ (c =0.01, méthanol)

Exemple 11: (R)-2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

FORT OF THOUSE

11.1. Chlorure de l'acide (R)-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonique

the and the desired of the second section is

Dans un tricol de 100 ml, on place 2,94 ml (0,038 mole) de

25 N,N-diméthylformamide, on refroidit la solution à 6-7°C et on
ajoute goutte à goutte 3,14 ml (0,038 mole) de chlorure de
sulfonyle. On laisse la température remonter à 10-12°C et on
agite pendant 15 min jusqu'à apparition d'un précipité blanc.
On ajoute alors, en une seule fois, 7 g (0,036 mole) de (R)-

30 3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro - 2H-1,4-benzoxazine obtenu dans l'exemple 3 et on chauffe le milieu réactionnel à 70°C. Après 3 heures d'agitation, on verse la solution sur de l'eau glacée, on décante et on extrait quatre fois au dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave

35 à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant sous pression

réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gelede silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole:acétate d'éthyle (80:20).

On obtient 4,84 g de produit.

and the second of the second o

elli2: (R)-3-Méthýl-5-nitro-3;4-dihydró-2H-1,4-benzoxázine-7sulfonamide: (R)-3-Méthýl-5-nitro-3;4-dihydró-2H-1,4-benzoxázine-7sulfonamide: (R)-3-Méthýl-5-nitro-3;4-dihydró-2H-1,4-benzoxázine-7-

Dans un tricol de 100 ml, on place 4,64 g (0,015 mole) de

10 chlorure de l'ácide (R)-3-méthŷl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4benzoxazine-7-sulfonique dans 70 ml de chloroforme et on fait
barboter de l'ammoniac pendant 30 min. On dégaze le milieu
réactionnel avec de l'azote, puis on essore le précipité
formé et on le rince au chloroforme et à l'eau. On le sèche

15 et on obtient 3,4 g de produit.

- 11.3. (R)-3-Méthyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7sulfonamide (VS) (Colored Colored Colored
 - On place 17,6 g (0,078 mole) de chlorure d'étain dihydrate dans 19,2 ml d'acide chlorhydrique concentré à 95 %. On solubilise ledit chlorure d'étain en chauffant à 70°C et on ajoute avec précaution une suspension de 3,4 g (0,0125 mole) de (R)-3-Méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-
- sulfonamide dans 150 ml d'éthanol. On chauffe à 70°C pendant une heure ; le milieu réactionnel devient homogène. On évapore sous pression réduite les deux tiers du solvant, on ajoute de l'eau et on neutralise avec de la soude à 30 %. On extrait quatre fois avec de l'acétate d'éthyle, on réunit les
 - on obtient 2,51 g de produit.
 - 11.4. (R)-4-Méthyl-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydroimidazo[1,5,4-de]
 [1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

On chauffe à 170°C au bain d'huile pendant 2, h 30 min, 2,51 g (0,01 mole) du composé obtenu à l'étape 11.3, en présence de 1,84 g (0,031 mole) d'urée. On obtient un solide que l'on reprend par un mélange eau: éther (50:50). On triture pour obtenir un précipité que l'on filtre, on lave à l'eau et à l'éther, on sèche pour obtenir 2,3 g de produit.

Si : 11:5 g (R) -4 m Méthyl = 2 - chloro = 4,5 - dihydroimidazo [1,5,4 - de]

opto [1:4] benzoxazine = 8 - sulfonamide ono cur some or composition of the sulfonamide of the sulfonamide

TOWAR REPORTS ARMINING NOT THE RESERVE OF THE PROPERTY OF THE PROPERTY OF

- 10 con chauffe à la température de reflux pendant 4 heures 2,28 g (0,0085 mole) du composé obtenurà l'étape l'25 dans 62 ml de chlorure de phosphoryle. On évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée et on amène à pH 7 avec de l'ammoniaque. Le produit précipite, on l'essore, on le
- 15 lave à l'eau et on le sèche.

 On obtient 1,51, g de produit.

- mole) du composé obtenu en 8.5. dans 3,17 ml de N.Ndiméthylformamide à 1,14 ml (0,0064 mole) de N.Ndiméthylformamide diéthylacétate. On agite pendant une heure,
- 25 puis on ajoute 10 ml de sodium sulfate à 1 %. Le produit exprécipite, on l'essore, on le lave à l'eau et on le sèche.
 On obtient 1,13 g de produit.
- 11.7. (R) -2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-N30 [(diméthylamino) méthylidène]-4-méthyl-4,5dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

A une suspension de -0.26 g (0.0066 mole) d'hydrure de sodium (60 % en suspension dans l'huile) dans 2 ml de $N_{\star}N_{-}$

35 diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 65°C, une

solution de 1,41 g (0,00825 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 2 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange pendant l heure, puis on le refroidit à 10°C et on ajoute 1,13 g (0,0033 mole) du composé obtenuai l'étape 11.6 On agite à température ambiante pendant l'heure-étaon verse sur de l'eau glacée. On extrait cinq folis avec de l'acétate d'éthyle, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu obtenu sur colonné de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque on obtient 0,95 gêde produït.

11.8. (R)=2-[(1=Bûtylpipérfdin-4-ÿl)méthoxÿ]-4-méthýl=4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]=[1,4]benzoxazine=8-sûlfonamide

15

On dissout 0,48 g (0,001 mole) du composé obtenu à l'étape
11.7, dans 5 ml d'éthanol. On ajoute 8 ml (0,08 mole) de
soude à 30 % et on chauffe pendant 5 min à 87°C. On acidifie
le milieu réactionnel avec une solution d'acide chlorhydrique

- 20 concentré et on ramène à pH neutre avec une solution de sodium hydrogénocarbonate 1 M. On extrait quatre fois à l'acétate d'éthyle, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le solvant sous pression réduite.
 - 25 l'éthanol.

 Point de fusion : 170° C.

 [α] = 3,2° (c = 0,01; DMSO)

Exemple 12 : Oxalate de (S)=[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]30 8-fluoro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]: [1,4]benzoxazine

12.1. (S)-[2-(2-Bromo-5-fluorophénoxy)-1méthyléthyl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle:

35 Dans un ballon tricol de 4 litres contenant 2,3 litres de

- toluène, on place 130 g. (0,74 mole) de (S) (2-hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle et 191 g (0,728 mole) de triphénylphosphine. On refroidit le mélange au bain de glace et on ajoute goutte à goutte 115 ml (0,726 mole) de
- diéthylazodicarboxylate. On laisse sous agitation pendant l heure; on ajoute goutte à goutte 100 g.(0;52 mole) de 2
 - bromo-5-fluoro-phénolyponsagite pendant 2. heures à 0°C et on
- a. laisse la température du milieu réactionnel preyent à la température ambiante et concagite, pendant aune enuit : Uni
- - On obtient 170 g de produit. $[\alpha] = -45,6^{\circ} \quad (c=0,01; dichlorométhane), (c=0,0) = -45,6^{\circ}$ (assumitted = 10,0) = -3, (c=0,0)
 - 12.2. (S) = [1-(2-Bromo-5-fluorophénoxy) méthyl]propan=2-amine.

 13.4. (S) = [1-(2-Bromo-5-fluorophénoxy) méthyl]propan=2-amine.
 - On porte au refux pendant 2 heures, 170 g (0,48 mol) de (S) [2-(2-bromo-5-fluorophénoxy)-1-méthyléthyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle dissous dans 520 ml d'eau et 260 ml d'acide chlorhydrique 12 N. On verse 500 ml d'eau glacée et con extrait 5 fois avec 600 ml de toluène et une fois avec 400 ml
- 25 d'éther. Lacphase aqueuse est refroidie dans un bain d'eau glacée et alcalinisée avec de la soude 10 N. On extrait trois fois avec 500 ml d'éther, les phases organiques combinées sont a lavées deux fois à l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on séche et
- on évapore sous pression réduite.
 On obtient 118 g de produit sous forme d'huile.
 [α] = + 2,8° (c=0,01; dichlorométhane)
 - 12.3. (S) +7-Fluoro-3-méthyl-3, 4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazine

:

Dans un tricol de 4 litres, sous atmosphère inerte, on place ...72 gc (0,768 mol) (de tert-butylate de sodium dans 1 litre de tétrakis(triphénylphosphine) ; puis une solution de 120 g 5 ... (0,48:mol) de.. (S) ÷ [1 ÷ (2 = Bromo - 5 = fluorophénoxy) méthyl] propan-. 2-amine: dâns: 250 ml destoluène : 30no chauffes leomilieu. ್ರಾ réactionneldà\110ವರಿCsetvonglaisse/agiteropendant-20ha30 min. On ajouterdénnouveauw3 godéscatalyseurs éthaprès 5..h. 30 min d@agitation@al11008C,won laissewrefroidir lemmilieu ... 10 réactionnéllet on ajoute litre d'éaule Ondagite, on laisse décanter et concextrait avecadu toluène. sons réunit les phases organiques, don les dave à l'éau, concles séche et concévapore 1016 solvantosous pression réduite. On purificoparato 1 chromatographie sur colonneadeageladeasilide en éluant par du office of the property of all all all the contract of the cont 15 dichlorométhane. On obtient 21,5 g dè produit. $[\alpha] = -4.8^{\circ}$ (c=0,01; méthanol) April mod Campiggon go Eyst (April 1999) topognosis (3. america) (3. 18) (8. 2)

12.4. (S)-4-acétyl-7-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-

20 benzoxažinė (g. 20. .ಜನ್ ಅಂಟರ್ ಸರ್ವಾಶ್ವಾ ಮಾಡ್ ಸಹ ಸಾತ್ರಿಕ್ಕಾರ ಕ್ರಾಂತಿ ನಿರ್ಣಕ್ಕೆ ಸಾತ್ರಿಕ್ಕಾರ ಸಂಪ

Une solution de 21,54g (0,128 mole) de (S)-1[(7-fluoro-3-methýl-3,4-dihydro-2H)-1,4-benzoxázin-4-yl]ethanóne dans 60 ml de pýridine est fefroidie au bain de gláce. On y ajoute 25 18,1 g (40,15 mole) danhydride acetique, son laisse revenir à

température ambiante et on agite pendant 48 h. On verse sur de l'eau glacée et on extrait deux fois à l'éther. On réunit les phases organiques, on les lave successivement à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué, à l'eau et à la saumure, puis on les séche et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 24,2 g de produit.

[α] = + 102,9° (c=0,01; dichorométhane)

12.5. (S) -7-Fluoro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-35 benzoxazine

On dissout 24 q (0,114 mol) du composé obtenu à l'étape 12.4 dans 350 ml d'acide acétique glacial. On additionne goutte à goutte 8,4 ml (0,134 mol) d'acide nitrique fumant. Après avoir agité le milieu réactionnel pendant 4 haà environ _5 100°C, on évapore l'acide acétique sous pression réduite et ajoute 100 ml de toluène puis 500 ml de soude 3 N. On laisse agiter au reflux pendant 3 h. On décante, on extrait au toluène. On réunit les phases organiques, on les lave à purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 50:50 de 📁 dichlorométhane et d'heptane. On sépare deux produits, à savoir: 34.0. (8)-2-Diacro 3-Fluoro-4-rechvi-4,5-* 3,8 g de (S)-7-fluoro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-15 benzoxazine $[\alpha] = -65^{\circ} - (c_{\mp}0.016_{\odot})_{1} \cdot dichlorométhane)_{15} et_{11 - \sin(-9.5)_{\odot}}$ 15. g de son régioisomère, le (S) 7-fluoro-3-méthyl-6-nitro-- as: 3,4 dihydro: 2H-1,4 benzoxazine day she secolds et le 120 : Point (deniusion) : 132 Ce : so req noiser at bostor, en en to [a]: 50579/7% (c=0,01; dichloromethane) was a following you a wife to the capity lingue restrict the second of a capital is 12.609 (S)-7-Eluogo-3-methyl=3,4-dihydro-24-1,4-benzoxazine-5-ការ (aminess) ខណ្ឌភាព គេបារៈ១០ ១៩៤ ភាពខេត្ត ស មុខជាធ្លាស់ ១៩ភាពអ្នក 25 God by Inc. is each to a toget I because amount to a portuguestion On introduit dans une fiole de Parro une solution de 3,45 g (0,0162 mole) de (S)-7-Fluoro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazine dans 90 ml déthanol et une quantité catalytique d'oxyde de platine. On hydrogène pendant 1 heure 30 à température ambiante sous une pression de 40 psi (275.000 Pa) Onxfiltre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec. On obtient 2,9 g de produit solide. Point de fusion : 72°C $[\alpha] = -70.3^{\circ}$ (c=0.01; dichloromethane) 35

ecoloxian indianos.

12.7 (S)-8-Fluoro-4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2(1H)-one that contain our constant to a fifth

On chauffe à 175°C au bain d'huile pendant 1 h 30 min, 2,9 g 5 (0,0162 mole) de (S)-7-Fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4benzoxazine 5-amine en présence de 1,8 g (0,0 mole) d'urée. On reprend le résidu par un mélange eau léther (50:50) On triture pour obtenir un précipité que l'on filtre pon lave à 1'eau et a l'éther, on seche pour obtenir 3,1 g de produit.

10 Point de fusion: 175°C to the the state of the contract $[\alpha] = +\frac{1}{2}33.966 (c^{-2}0.01; diméthylformamide)$ udicherg wieb erages of the right of delaw delak

12.8. (S) -2-Chloro-8-fluoro-4-méthyl-4,5dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine.

15 On chauffe à la température de reflux pendant 3 heures, 3,1 g (0,0148 mole) de (S) 48 Flúoro 4-méthy 144,5- 20 - 20 20 dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2(PH) cone dans 70 ml de chlorure de phosphöfyře: One evápore le solvant a sec et

- 20 on reprend le résidu par de l'eau sglacée cétuon sajuste le pH du milieu à 8 avec de l'ammonfraque l'On extrait deux fois à l'éther, on réunit les phases organiques, on les lave à 1 1 eau, on les seche et on évapore le solvant à seca. On purifie par chromatographie sur colonne de gel dessilice en
- 25 éluant avec un mélange 50:50 d'acétate d'éthyle et d'heptane. On obtient 1,850g de produit. The de la company of Point de fusion: 102%Circonstant to the second to the seco [a] 15,85% (c = 0,01; dichloromethane)
- 30 12.9. Oxalate de (S) [(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy] -8fluoro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine: in está no la cultura la la carrigidad y de

on the same the assumption of the first only and party of the

On chauffe à 70°C, une suspension de 0,08 g'(0,002 mol) d'hydrure de sodium (en dispersion à 60%) dans l'amlade 35 tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte une solution de

The State of the Control of the Cont

- 0,34 g: (0,002 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 3 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange pendant 1 h , puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute 0,45 q (0,002 mole) de (S)-2-Chloro-8-fluoro-4-méthyl-4,5-5 dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante, puis 2 heures à 55°C et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore 10 le solvant. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. On obtient 0,48 g de produit and the produit and the production at En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans un 15 mélange d'éther et de méthanol, on obtient l'oxalate. Point de fusion : 140°C $[\alpha] = +7,9^{\circ} (c = 0,01, méthanol).$
- 20 Exemple 13: 2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de][1,4] benzoxazine

An anitation of the state of the state of the state of

the same of the same of the same of

13.1. 3,3-Dimethyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carbonitrile

A 30 g (0,131 mole) de 4-chloro-3,5-dinitrobenzonitrile dissous dans 520 ml de méthanol, on ajoute 25 g (0,28 mole) de 2-amino-2-méthyl-1-propanol on porte au reflux pendant 30 min. On refroidit le mélange dans un bain d'eau glacée et on ajoute en 10 min, 52 ml (0,278 mole) de méthylate de sodium 5,35 N. On porte au reflux pendant 45 min. On laisse revenir à température ambiante et on concentre le mélange en évaporant sous pression réduite. On essore le précipité, on lave avec du méthanol et de l'eau et on sèche. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec

197 11 197

un mélange de dichlorométhane et d'heptane (50:50). On obtient 170g de produit. Point de fusion : 178°C: i da

5 13.2. Acide 3,3-dimethyl-5-hitro-3,4-dihydro-2H-1,4benzoxazîne-7-carboxylique Joseph Company of the control of the second control of the elegan of the first of the control of

Park the Control of t

On chauffe à 170°C pendant 1 heure une solution de 8,2 q (0, 035 ml) de 3,3 dimethyl-5-hitro-3,4-dihydro-2H-1,4-

10 benzoxazine-7-carbonitrile et 40 ml d'acide sulfurique dans 40 ml d'eau. On refroidit, on essore le précipité, on lave à Company of the Second Section 184 l'eau et on sèche.

to the name of the contract of the distribution of the contract of the contrac

15 13.3. (3,3-Dimethyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7nd on was made 1 yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle on the Contract of Back + 1800

A une suspension de 8,6 g (0,034 mole) d'acide 3,3-diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carboxylique dans 100 ml de tert-butanol, on ajoute 5,2 ml (0,037 mole) de triethylamine. On agite 5 min, on ajoute 8,1 mi (0,037 mole) d'azoture de diphénylphosphoryle et on porte au reflux pendant 3 heures. On evapore le solvant sous pression réduite, on reprend par du dichlorométhane et on alcalinise

25 avec de la soude 1 N. On filtre un léger insoluble sur Célite, on décante et on extrait trois fois la phase aqueuse au dichloromethane. On reunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de 30 silice en éluant avec du dichlorométhane. The additional to the state of the state of

13.4. (3,3-Dimethyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle

ofes har st. ger

On introduit dans une fiole de Parr, 4 g (0,048 mole) de (3,/3-diméthyl=5-nitro-3,/4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 130 ml d'éthanol et une quantité catalytique d'oxyde de platine. On hydrogène pendant 5 une heure à température ambiante sous une pression de 50 psi (344.000 Pa). On filtre ensuite le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrate et on évapore le solvant à sec. On obtient 4,1 g de produit.

The Carlo Calaboration of the extraction of the Carlos Car 13.500 (4,4-Diméthyl-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydroimidaz[1,5,4-de] * ([19/4] benzoxazin-8-yl) ** carbamate de 19/1-diméthyléthyle.

and the same of the contraction of the same same source and the same same

-45 On additionne so, 36 g. (0,00022 mole) de carbonyl diimidazole à Tune solution de 0,5 g (0,0017 mole) de (3,3-diméthyl-5-amino-3,4-dinydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate decl. diméthyléthyleddans Seml de tétrahydrofurane. On agite à 13 température lambiante pendantolis meures, on gevapore de solvant 20 sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'éther et de 1 eau? On extrait deux fois à l'éther, on réunit les phases organiques; on les llave à l'eau, con les sèche et on évapore le solvant à sec. On purifie le résidu sur colonne de

gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane,

25 méthanol et ammoniaque (95:0,5). Point de fusion : 233°C.

13.6. 4,4 Diméthyl-2-oxo-8-amino-1,2,4,5-dihydroimidazo HAT HAND IN DESCRIPTION OF THE STATE OF THE On agite à 75°C pendant 2 heures 1,10g (0,00344 mole), de ('4,4-dimethyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidaz[1,5,4-de] [1,4]benzoxazin-8-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 35 3.5 ml d'acide chlorhydrique 3 N et 10 ml d'éthanol. On

évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu par un mélange de toluène et d'éthanol et on évapore. On répète deux fois de procédé. On obtient (0,75) g de produit sous forme de chlorhydrate qui 5 cristallise dans un mélange d'éthanoliet, d'éther, mi CONTRACTOR PROGRAMMENT OF THE STATE OF THE PROBLEM CONTRACTOR OF THE P 13:7.8 4,4-Dimethyl-2-oxo-1,2,4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine ing - inewise

it is the second of the second of the second

10 On ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré (0,011 mole) à 0,72 g (0,0028 mole) de 4,4-diméthyl-2-oxo-8-amino-1,2,4,5dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine dissous dans 4 ml d'eau. On refroidit de milieu réactionnel avec un bain d'eau et de glace et on additionne goutte à goutte une solution de 15 0,225 g (0,00337 mole) de sodium nitrite dans 1,7 ml; d'eau. On agite 20 min et on ajoute goutte à goutte 4 ml d'acide hypophosphoreux, on laisse revenir à température ambiante et 6 on agite pendant 3 heures. On neutralise ile milieumis reactionnel avec deel'a soude là 3, & puis du sodium carbonate, 20 on filtre le précipité, conclectave à blacau et son le seche. On purifile le résidu sur colonne de gelade silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et.d'heptane (50:50). With The On obtient O, 4 sg de produit. The state of the of erogove Point de fusion: :4177°C: Test Titles The English was for - with a most policy of the Lange them 28 25

13.8. 4,4-Diméthyl-2-chloro-4,5-dihydroimidazo,[1,5,4-de] Colored to the second of the second [1,4] benzoxazine

On verse 7 ml de chlorure de phosphorylessur 0,38 g (0,00186 30 mole) de 4,4-diméthyl-2-oxo+1,2,4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures puis on evapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée puis par une solution d'amoniaque concentrée. On extrait ensuite avec de l'éther éthylique, on 35 réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le

solvant à secles de la constant de l On obtient 0,23 g de produit. graph of the contract of the c TRANSPORT OF THE CONTRACT OF THE PROPERTY OF T 5 13.9: 2-{(1-Butylpiperidin-4-yl)methoxy}-4,4-dimethyl-4,5dihydroimidazo [1,5;4-de][1,4] benzoxazine in a special control of the control A une suspension de 0,08 g (0,002 mol) d'hydrure de sodium e: 11/4 (en dispersion à 60 %) dans 1 ml de N; N-dimethylformamide, on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 0,35 q (0,002 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 2 ml de N.N-dimethylformamide. On agite le melange pendant 1 h. puis on le refroidit dans un bain de glace let on a joute 0,23 q (0,001 mole) de 4,4-diméthyl-2-chloro-4,5-dihydroimidazo F15 (1,5,4 de) [1,4] benzoxázíne dáns 1 ml de N.N-Luna (dimethylformamide. On agite le melange pendant 2 heures à 19 1 ma température ambiante pouis on le refroidit et conche verse ons i ordans de l'acausquacéé. On extrait atrois ifois raveorder l'éther be i hethylique, on reunitules phases organiques, onchesulave à 200 1 eau, on les sèche et on évapore le solvant con obtient 0,5 by a good residuaque al conspurifie ensuite asuracolonne de gel de silice en eluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. Matragol (V4:1) On obtient 0,2 g de produit qui cristallise sous forme de 25 base libre dans de l'heptane. Point de fusion: 86°Go les es Seretambles, E. E. E. E. District in the only of the party of the contraction of the contraction Exemple 14 : 2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-8carbonitrile () the transfer of a large of the first of the second of t of the words are contrary to the contrary of t 14.1.13/3-Diméthyl-5-amino-3/4-dihydro-2H-1/4-benzoxazine-7-

The carbonitrile that all all the entry to the property of the control of the con form the control of t

35 On place dans une fiole de Parr, 4 g (0,017 mole) de 3,3-

diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-; carbonitrile en solution dans 250 ml d'éthanol? On réalise une hydrogénation catalytique en présence de 0,5 g de palladium sur charbon à 5% empoisonné avec du sulfate de 5. barium: on chauffe a 40°C, pendant 6 heures, de sorte à absorber 76 psis(524:000 Pa) dlhydrogène si On filtre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtratuetion févapore le solvant (à sec prantique a la constitue de la consti Ongobtient: 3,25% de produit que l'on utilise tel quel dans n in Albanst Johadaka santara pigebila bilan in giri 1860 a 14.2.4.4-Dimethyl-2-oxo-8-carbonitrile-1,2,4,5-Udihydroimidazo(1,5,4+de), [1,4]benzoxazing.com/or/or/or/ ed, all more of the 4, 4 address to be done of a bankydro tarkydro tarkwallo 15 On chauffe và 170°C au bain d'huile pendant 1 heure, 3,25 g 3,3-diméthyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4benzoxazine-7/-carbonitrile en présence de 2,4,5,4(0,04) mole and d'urée son obtient un solide que bon reprend par un mélange s meau: éther (50: 50) magon fibbre le précipitém on le daye à l'eau 3.20 retra licetheradiethyliquemet on le sèche sous vide on purifie ... le le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de างของ แหล่ง " fa การคปรัก méthanol (98:2). Someobtient 3,67/ag de produit. Some a single for a substitute de NOW THE SECOND SECTION OF THE CONTRACT OF THE 25 14.3. 4,4-Dimethyl-2-chloro-8-carbonitrile-1,2,4,5 dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine each to the control of the control o On verse 75 ml de chlorure de phosphoryle sur 3,67 g (0,016 30 mole) de 4,4-Diméthyl-2-oxo-8-carbonitrile-4,75-man et al dihydroimidazo[1,2,5,4-de] [1,4]benzoxazine. On chauffe le mélange au réflux pendant 2 heures puis on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée puis par une solution d'amoniaque concentrée jusqu'à pH basique. On

filtre le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche. On

obtient 2,80 g de résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98:2).

On obtient 2,43 g de produit.

14.4.32-[(1=Butylpiperidin-4-yl)methoxy]=47.4-dimethyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de]=[1,4] benzoxazine=8-carbonitrile

45 miles of the above of the same of the same two sets of the same of the same

A une suspension de 0,48 g (0,012 mol) d'hydrure; de sodium (en dispersion à 60 %) dans 6 ml de N,N-diméthylformamide, on ajouté goutte à 60°C, une solution de 1,84 g (0,0107 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 6 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 h, puis on le réfroidit dans un bain de glacemet on ajoute 2,43 g

- 15 (0,0098 mole) de 4,4-diméthyl-2-chloro-8-carbonitrile-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine on on agite le mélange pendant I heure à température ambiante, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée on on filtre le précipité, on le lave à l'eau et à l'éther diéthylique et on
- 20 le sèche. On obtient 3,01 g de résidu que l'on purifie ensuite sur colonne de gel de silice avec un mélange.
 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.
 On obtient 2,56 g de produit.
 Point de fusion : 142°C
 - Exemple 15: (E)-But-2-ènedioate de N-[(butylpipéridin-4-yl)méthyl]4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-amine
 - 30 **15.1.** 4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-amine

On dissout 10 g (0,066 mole) de 5-amino-3,4-dihydro-2H 1,4-benzoxazine dans 40 ml de méthanol et on l'ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une solution de 9,9 g

and the state of t

35 (0,093 mole) de bromure de cyanogène dans 40 ml de

dichlorométhane refroidie dans un bain eau-glace. On laisse le mélange revenir à la température ambiante et on laisse sous agitation pendant 4 heures. Ensuite, on évapore le solvant à sec, on reprend le résidu par de l'eau glacée et on alcalinise le milieu avec du sodium carbonate. On extrait au dichlorométhane, on réunit les, phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant.

On obtient 6 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10 Januari (1.2. N=(4,5-dihydroimidazo[-1,5,4-de] [-1,4]benzoxazine-2-yl)1-(1-oxobutyl) pipéridin-4-carboxamide and a company and a company apprendint si college de la contraction de la company apprendint si college de la contraction de la cont

On chauffe à 60°C une solution de 5 g (0,025 mole) d'acide 1(1-oxobutyl) pipéridine-4-carboxylique dans 20 ml de
dichlorométhane puis on ajoute une solution de 2,4 ml de
chlorure de thionyle dans 5 ml de dichlorométhane. On agite
le mélange pendant une heure à 60°C puis on évapore le
solvanti sous pression réduite. On obtient 5 g (0,025 mole) de
chlorure d'acide qui sont repris par 50 ml de dichlorométhane
et 16 ml de triéthylamine. On agite le mélange pendant
30 min, puis on le refroidit dans un bain de glace et on
ajoute par petites portions, 2 g (0,011 mole) de 4,5dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzimidazole-2-amine. On
25 agite à température ambiante pendant 48 heures, puis on
évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie
sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange
dichlorométhane:méthanol (95:5).

15.3. (E)-But-2-ènedioate de N-[(butylpipéridin-4-yl)méthyl]4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-amine

35 A une suspension de 0,58 g d'hydrure de lithium et

On obtient 2,7 g de produit.

d'aluminium dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre, refroidie dans un bain d'eau glacée, on ajoute goutte à goutte, une solution de 2,7 g (0,0076 mole) de N-(4,5dihydroimidazo[1,5,4=de] [1,4]benzoxazine-2-yl)-1-(1-5 oxobutýl) piperidin-4-carboxamide dans 20 ml de tetrahydrofurane anhydre. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 6 heures puis on le neutralise à 0°C, en ajoutant goutte à goutte, 1,1 ml d'eau, 1,1 ml d'hydroxyde de sodium à 15 % puis 3,3 ml d'eau. On agite le melange pendant 30 min, puis on le filtre sur Célite, on lave avec-du-tétrahydrofuranne et de l'eau et on évapore le filtrat. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en eluant avec fun melange 95/5/0,5 de dichloromethane, de methanol et d'amoniaque. On obtient 1,5,g de produit. En ajoutant à la base deux equivalents d'acide fumarique dans un melange d'éthanoleet d'isopropanol, on obtient le difumarate. Point de fusion : 190°C. 3 3 1 1 1 1 invention, D'autres composés de l'invention, obtenus selon le's procédés --- décrits ci-dessus, sont décrits dans la tableau ci-après:

A destruction of the destruction

•	<u>₹</u> ,\$) - <u>//</u> =	<u></u> ,	, .		, 'T.	<u>a.o</u>	, <u>r</u>	1.		n. nr.	<u>} -2</u>	100	
En El Son En Electrica Electrica de En Electrica Electrica de Electrica de Electric	_ Base/sel	- xoxalate x	Hc1 (1:1)	oxalate (1:1)	HCF(133) -	(1;1)(1);	oxalate (1:1)	oxalate (1:1)	oxalage (1:1)	ें में ध्रिब्रह्म हैं इस्त्री	fumaráte 5 (191,5)	oxa1ate (1:1)	Seed s	$\texttt{fumarate}_{u}$ $(1:2)$
one with the second sec	ုံ [ထုံ] _{ညီ}	- -5,3 η β : ε η	. T. S.	j oa	3 - E4 16 '	2 + 4,1	i -52,15	2,20+	6, 47	्र हु 6, अँ	္က မ (နှို့ 9%) (နှို့ 9%)	by cs	-222.6	¹ōŧ
Carran by Tale of nanapa 25 Sec. CV2 30 4	^{તુ} દુ(૮);		U 144 E	ூ <u>ந</u> ீ60 _ட	975-177	F 182 H	<u>#</u> 58≻160	ම 762 සි.	6 B1T.	€ 1813 Å	ະ148–150 ອີ້ຽີ ປັ	ੱ ਤ੍ਰਿਸ਼ੰ	75-78	190
Υ	n R4€	n-Butyle ទី ខិ	n-Butyle	n-Butyle	n-Butyle	n-Butyley	n-Benzyle	n-Benzyle	ก-เชิบเร็งเฮ	n _r Butyle			r n÷Butyle	n-Butyle
	ະ ຕ . ກຸກ	- (8-NH- 3 CONH ₂	7 5 H	#	⊞ 79∀	() H .	*0+	್ ಜ	ີ 13-8 ^ສ	, 8 <u>Š</u> N (Me)∑	. 8-NH2 ℃	8-F G	ios # &'C	≖ 02
. as (qs- <u>) - d</u>	R ₂	Н	Н	н	н	Н	н	. н	H	н	H	Н	Ή	H
	R_1	(R) -Me	н	Me	(R) -Me	(S) -Me	(R) -Me	(S) -Me	(S) -Me	(R)-Me	(S)-Me	н	(R) -Me	x
:	n	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Y	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N-Me	H-N
	N°	1	2	3	ь	5	9	7	8	6	10	11	12	13

				:			T		i	F	Ti	Į		ŧ	T			:	<u> </u>		j
base/sel	oxalate	(1:1)	HCl (1:1)	to the state of th	base	(1)人の気が	oxalate	(1:1)		Pased Pase	base	base		base	oxajate	(1:1)	oxalate	(1:1)	fumarate	023 (1:1)	
$[\alpha]_{D}^{20}$	+ 3,3		+ 3,8	Printer Committee Committe	- 4,5	۲ 	-5,7		1	. () 	1/16:	1	(2) (2) (3)		- 0,/2,8		- 6,3	***	- 0,42	to:	2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2
E° (C)	174		186		188-190	ist nn ton	169-170	37-301	:	9.87	142	105	195-1951	175-177	146-148		124-126		180-182	Raindai	
R4	n-Butyle		n-Butyle		- (CH ₂) ₂	U-SOZNHZ 6	- (CH ₂) ₂	NHSO Me	and deprivation of the contract of	n-Butyle	n-Butyle	n-Butyle	.	n Butyle	n'ığıtyle		n-Butyle	and commenced countries and property of the pr	n-Butyle	H-FUCATA	
R3	H		.siyWler		×	में - ह	×	W		H.	a_8_GNut	-8-CH ₂ -	NH2	B-CONH2	8-NO ₂		8 _K NH ₂		8 WHAC	3	7.70
R_2	н		್ಕು ತಿ ಗ ಂದಕ್ಕ		æ	E	н	:		Me	Me	Me	;•	Me	щ;		#-		Ħ		
R_1	(S) -Me		· (S) -Me		(R) -Me	/ 5s. ኤ	(R) -Me			Me.	Me	Me	HAVE Y	Ме	(R) -Me		(R),-Me	The state of the s	(R) -Me		The state of the s
u	0		2 K R R R R R R R R R R R R R R R R R R				-			1	Î	1		1	٦		н,		H		
Y	0		- 10pTes		0		. 0		;	0.	Ò.	0		0	O ₃		0		0		
° Z	14		15.		16		17	, .		18	19	20		21-	22		23		24		: •

e1	-))	<u> </u>	(5,		; ;	:				j		•		
base/sel	oxalate-	7 THE (1:1)		oxalate	(1:1)	oxalate	(1:1)	oxalate	(1:1,5)	eseq	oxalate	(1:1)	oxalate	(1:5)	oxalate	(1.1)			1	
$[\alpha]_{D}^{20}$	- 4,2	\$ 6.		, . .		ξ β.' þ ∵ −		9'9 -	ų.	- 3,2	6'1 +		ŀ	-7 (1)	6'L -	* 1 to 1		\$ 1 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4		
F° (C)	166-168	5 (f) Q (f) F (g) F (g) V (g) F (g) F (g)		11140×0		175-176	117-711	155-157	102	170	1,40		165-167	Section of the sectio	138	188-14	2 3 1-			
Rq	n-Butyle			n-Butyle		T(GH2)3, E	NHSQ2Mer.	Hagendar	C MOLATH	J- R.H. 4, 8	n-Butyle	Statement and the contract material places	n≅Butyle	1,70	n-Bùtÿle		3		1. 1.	
R ₃	-8	NHS02We		8-E3	1	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	5: 4: -0	H		-8-502NH2		a miligi manananani ing man	8-NH ₂		8-F	743	**************************************	יוופרוואדפי	7	4
R2	Ħ	ţa .		н		Ħ,	1.00	H	6.) 13	H	Ĥ		Me	••	Н			שלחחתה זה		A
R_1	(R)-Me	3		, Me		(R) -Me		(R) =Me	5-6	-(R)-Me	(S) <u>−</u> Me_		Me	8 4 T 3	(R) -Me		94400	ייייי יייייייייייייייייייייייייייייייי		
u	11		. Amazor	ન		. н°	: ; t-	+	,.		1		-					•	•	
Y	0			0		0		0		.0	0	1	0		, O		Mo tables Me			•
° N	52	:		26	,	27		28		, 29	30-		31		32		ر د د د			

Les composés de formules I et XXI selon l'invention, ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

and the second of the second

Sacal companies above to the first term of the first period of the Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets inhibiteurs deela liaison du [3H]-(S)-zacopride avec les Trécepteurs sérotoninergiques (de type 5-HT; du context de rat, selon la méthode décrite par N.M. Barnes et Coll., dans J. Property Description Mailes, Sprague-Dawley (OFA, Iffa, credo) de 200 a 250 g sont euthanasiés et leur cerveau est prélevé. On 👵 dissèque le cortex et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur 6 Polytron (position#7,20%s) Adans 20% volúmes de tampon Tris 15 25 mM S(pH = 7,4, 22°C) On centrifuge Phomogenat pendant 10 min a 45000xg (dans une centrifugeuse SORVALL munie d'un rotor SS34), puis le culot est remis en suspension dans 10 volumes de tampon Tris et incubé a 37° c pendant 10 min sous agitation. On diluê ensuite la suspensión à 20 volumes a 20 1 aide de tampon Tris et on centrifuge dans les mêmes conditions que precedemment. Le culot obtenu est remissen suspension dans 5 Volumes de tampon Tris puis réparti en fractions aliquotes de 5 ml qui sont congelées à 780°C. Le jour de d'expérience, la préparation est décongelée à 4°C puis 25 diluée 1,2 fois à l'aide du tampon d'incubation Tris-NaCl. (Tris, 25 mM, NaCl 150 mM, pH, = 7, 4, 22°C) La suspension membranaire (100 µl, 1 mg de protéines) est. incubée à 25°C pendant 25 min en présence de 0,5 nM de [3H]-(S)-zacopride (activité spécifique : 75-85 Ci/mmole, Amersham, 30 Little Chalfont, Royaume Uni) dans un volume final de 500 µl de tampon Tris-NaCl, en l'absence ou en présence du composé à Harde Hage to the Lines On arrête l'incubation par filtration en utilisant des filtres Whatman GF/B préalablement traités avec de la polyéthylènimine (0,1 %). Chaque tube réactionnel est prédilué avec 4 ml de

tampon Tris-NaCl puis rincé 3 fois avec 4,5 ml de tampon Tris-The Control of the Co Les filtres sont prédécoupés avant séchage dans l'étuve (120°C, 5 min). La radioactivité retenue sur les filtres est 5 mesurée par scintigraphie liquide. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 10 pM de MDL 72222. Pour chaque concentration de composé étudié, son détermine le pourcentage dinhibition de la liaison spécifique du [3H] - (S) zacopride, puis la concentration du composé inhibant 50 % de la liaison spécifique du [3H]-(S)-zacopride (CI₅₀)? Les CI_{so} des composès de l'invention se situent entre 10 nM et 10 mm. Avaina, iso with the to the second with a most prince can and to the dilate for eachery as a force or abbrevior of engineer200 Les composés de linvention ont également été étudiés quant à leur, affinité, vis-à-vis des récepteurs 5-HT4 dans, le striatum de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll., dans, Br., J. Pharmacol., 109, 618-624 (1993) . . On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River), de 300 à 400 guet on prélève leur cerveau. On excise les striata et on les congèle à - 80°C Le jour de l'expérience on décongèle le tissu a + 4°C dans 33 volumes de tampon Hépès NaOH 50 mM (pH = 7,4, à 20°C) et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron On centrifuge 1 homogénat pendant 10 min à 48000xg, on recupere le culot, on le remet en suspension et on le centrifuge de nouveau dans les mêmes conditions. On suspend le culot final dans du tampon Hépès-NaOH (30 mg de tissu frais/ml). Cette suspension membranaire est utilisée telle $au_{\mathbf{quelile}}^{(n)}$. The second section is the first property of the second sec On incube 100 ul de la suspension membranaire à 0°C pendant 120 minutes, en présence de 0,/10 nM de [3H]GR113808 (activité spécifique: 80-85 Ci/mmole), dans un volume final de 1 ml de tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH = 7,4), en l'absence ou en

présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtres Whatman GF/B, préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 0,1 %, on rince chaque tube par 4

ml de tampon à 0°C et on efiltre de nouveau. On mesure la radioactivité retenue sur les filtres, par scintigraphie au diquidel On détermine la liaison non spécifique en présence de cosérotonine 30ppMis a radioactive de la company de la comp

- 5 La liaison spécifique représente 90: % de la radioactivité
- do totaletrécupérée sur leafiltres and antique en la partique la
- Pour chaque concentration de composé étudié, non détermine le pour centage d'inhibition de la liaison spécifique du [3H]GR113808 puis la concentration du composé testé qui inhibe 10 50 % de la liaison spécifique (CI₅₀).
- 15 teurs 5fHT₄:dansulloesophage de gratuselon la méthode décrite paraBaxtère et qualit dansulNaunynu Schmied. nArchen Phagmagola (1991) y 4343; 439sm and all un processes not a reconstruction on utilisea desbratsemâles (Sprague-Dawleyspesant de 3300sà q
- 450sigreOnbprélèvez rapidementhun fragmentzdienyirongle5pcm de
- 20) lá partied terminale (depléoesophage, longélimine lascouche) oc musculaire, consouvre longitudinalement slaitunique muqueuse somusculaire interne, non laimonte dans une cuye à organe gisolé contenantaunes solutione de Krebs-Henseleit à à 32% coxygénée par un courant carbogène (95% O2 et 5% CO2), et on la connecte à un
- 25 transducteuraisométrique asous une tension basale de 0,5 g. ...

 Les composésusont étudiés en aconcent ations accumulées acroissantes; de 0,1 anmole/1; à 10 apmole/1, et leurs effets et el axants
 sont comparés à celuiç de la sérotonine (15 pmole/1) acchoisie
 commes agonistes de référence de la serie de la acceptant de la commes agonistes de référence de la commes agonistes de référence de la commes agonistes de référence de la commes agonistes de la commes agonistes de référence de la commes agonistes de la commes ago
- 30 Les composés de l'invention sont actifs dans ce test.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de formule I et XXI selon l'invention, sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques $5-HT_3$ et $5-HT_4$.

35 Ils peuvent donc être utilisés pour pour la préparation de médicaments destinés à agir en tant qu'antagonistes des

récepteurs sérotoninergiques 5-HT3 et 5-HT4.

Les composés de l'invention de formule 1 et XXI, sontine particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des troubles fonctionnels intestinaux tels que la diarrhée, le réflux desophagien/les troubles moteurs intestinaux, les troubles de la secrétion intestinale, du côlon irritable, de la viscérosensibilité; de la fibrose kystique du pancréas, du syndrome carcinoïde; de la fibrose kystique du pancréas, du intestinale, du mégacôlon.

Les composés de la invention sont encore utiles en yue du traitement et/ou de la prévention des nausées et vomissements, par exemple consécutifs à une traitement antitumoral out à l'inadministration de passe o composés phagien;

10

. (malb objection became as a so fig.). The

- 15 destroubles du systèmetenerveux central tels que la manue de schizophéenie de la cognition tels que la démence sénile oue présenile de la cognition tels que la démence sénile oue présenile de la cognition de la que la démence senile oue présenile de la cognition de la que la démence senile oue présenile de la cognition tels que la démence senile oue présenile de la cognition de la que la démence senile oue présente de la cognition de la que la démence senile oue présente de la cognition de la cognition
- 20 dű sevrage de Miaircool ou méeudroguesb; edesimroubles de la expérimenté les que l'dyspepsie, unicère som péptique, aigreurs d'estomac, of latulences pudés atroubles du système cardiovasculaire det des troubles respiratoires de la currence et no de (1800 de 2800) enépodare une une la currence et no de (1800 de 2800) enépodare une une la
 - 25 Les Composés de l'invention, sensassociation: avecdessexci- l'épients appropriés, pédvent être présentés sous toutes formes convenant à une administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables préte dosées pour permettre une administration de 0,005 à 5 mg/kg/ 1 à 4 fois par jour.

(4) Let the entre the e

REVENDICATIONS

1. Composés dérivés d'imidazobenzoxazine de formule générale I

Control of the state of the sta

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que

des acides.

35

 R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle.

- 5 3. Composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe amino et R₄ représente un groupe alkyle comprenant de 2 à 6 atomes de carbone, préférentiellement un groupe n-butyle, un groupe benzyle ou un groupe
- 10 (CH₂)_m-NR₉SO₂R₁₀ ou (CH₂)_z-SO₂NR₁₁R₁₂, où, respectivement, R₉¹ est un atome d'hydrogène, R₁₀¹ est un groupe méthyle, R₁₁ et R₁₂ représentent chacun vun satome d'hydrogène et smittair sont et els que définis dans la révendication (1) a sont et els que définis dans la représente con la result de margin (2) a la révendication (2) a margin (3) a con la result de la resul
- 15 40 Composés selon l'uné des trevéndications I étés, se la caracterisés en ce que "Y représenté O ou NH et nimestégal à 1.
- 5. Composés selon l'une des revendications l'à 4, l'caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme de selsous la forme de préférence sous la forme d'un sel d'acide chlorhydrique ou d'acide d'unarique.
- 6. Composes selon la revendication 1, caracterises en ce qu'ils consistent en la 2-[(1-butylpiperidin-4-yl/methoxy]-4-25 methyl-4,5-dihydrolmidazo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine, sous forme d'enantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, y compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à des acides, pharmaceutiquement acceptables.
- 7. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en la 2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-dimethyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de][1,4] benzoxazine et ses sels d'addition à des acides, pharmaceutiquement acceptables.
 - 8. Procédé de préparation des composés de formule I selon

35

l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

(i) on fait réagir un composé de formule II

$$\begin{array}{c|c}
R_3 & & \\
\hline
N & \\
R_2 & \\
R_1
\end{array}$$

15

10 & dans: laquelle R1, R20 et: R30 ont les significations indiquées of dans la revendication de avectur, composé de formule III ou un consolation de la composé de formule LII et a consideration de la composé de formule LII et a consideration de la composé de la compo

on we targer racehiques, we were sais o'adults a data at respect targer racehit thus seld ohawas vector was some of the same
$$\frac{10}{2}$$
 and $\frac{1}{2}$ and $\frac{1}{2}$ are the same contains $\frac{1}{2}$ and $\frac{1}$

dans laquelle Meet nonteles significations indiquées dans la revendication electe R₄ représente un groupe benzyle oundant annual kyle i et on récupère un composé de formule La tell que défini dans la revendication lou R₄ représente un groupe 20. benzyle ou n-alkyle, 100 % pri 20.

(ii) le cas échéant, on débenzyle un composé de formule I où R4 est un groupe benzyle obtenu à l'étape (i) ci-dessus, pour former un composé de gformule Ia.

77. 7.10 BB 82.10 1866

where the
$$R_3$$
 $= \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{$

- 30 où R_1 , R_2 , R_3 , Y et n ont les significations indiquées dans la revendication 1,
 - (iii) le cas échéant, on fait réagir les composés de formule Ia avec un halogénure de formule X_1R_{16} , où R_{16} a toutes les significations de R_4 mentionnées ci-dessus, à l'exception de
- 35 l'hydrogène et X₁ est atome d'halogène, de préférence le brome.

31

9. Dérivés N-oxyde des composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule XXI suivante

$$R_{3} = N - Y - (CH_{2}) n - N - R_{4}$$
 XXI
$$R_{1}$$

5

15

25

odans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, Yeetan, ont les significations indiquées dans l'une des revendications l'à 4, sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, sy compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à des acides, notamment leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10% Composés, notamment utiles comme intermédiaires de mos synthèse des composés selon 10 une des revendications de à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule Hasuivante

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations findiquées dans l'une des revendications 1 à 3.

11. Composés, notamment útiles comme intermédiaires de synthèse des composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule VI suivante

$$R_{3} \xrightarrow{\stackrel{H}{\longrightarrow}} O$$

$$VI$$

$$R_{1}$$

dans l'aquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations indiquées dans l'une des revendications 1 à 3.

Committee and the Atlanta Committee Committee Committee

- 12. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7 et 9.
- 13. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle
 5 comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7 et 9, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 14. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1
 10 à 7 et 9 pour la préparation d'un médicament destiné à agir en tant qu'antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ et 5-HT₄.
- 15. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1
 15 à 7 et 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des troubles fonctionnels intestinaux.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE

2747678 Nº d'enregistrement national

PROPRIETE INDUSTRIELLE -

PRELIMINAIRE établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 526534 FR 9605002

Catégorie	Citation du document avec indication, en ca des parties pertinentes	examinee	of Mark			
	EP 0 646 583 A (SYNTHELABO) ***page 14; lighe 37 - page 1 revendication 1 *	5 Avril 1995	1,14	No.		
X	* page 4, ligne 33 - ligne 4	7 *	10,11	-		
7,00		4				
	4 Comment of the Comm			·:		
• • •				. The first section of the section o		
i di Norta	ka katenda da da ka	e e e e e e e e e e e e e e e e e e e	et, a t	ser Films		
	ring of the state			moc e c		
		il. Simble of		TO STATE OF LIKE		
				វាយសម្រាប់ស្តែកមាន ប		
				DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)		
				C07D A61K		
		bivement de la recherche		Examinates		
Y : pa	CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES rticulièrement pertinent à lui seul rticulièrement pertinent en combinaison avec un tre document de la même catégorie rtia ent à l'encontre d'au molas une revendication	Janvier 1997 T: théorie ou princi E: document de bre à la date de dept de dépot ou qu' à D: cité dans la dem L: cité pour d'autre	ipe à la base de l vet bénéficiant d it et qui n'a été l une date postèr lande	publié qu'à cette date		
- 00	rtisent à l'escoutre e au mours une revenuezante : arrière-plan technologique général vulgation non-écrite			nument correspondant		

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.